

Abteilungsdirektor/in | Head of Department

Professor Dr. med. Rolf-Hermann Ringert

Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Telefon

Ringert, Rolf-Hermann	Prof. Dr. med.	rhringert@med.uni-goettingen.de	39-6166
Zöller, Gerhard	Prof. Dr.med.	gzoeller@med.uni-goettingen.de	39-2641

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

Heuser, Markus	PD Dr. med.	mheuser@gwdg.de	39-8653
Seseke, Florian	PD Dr. med.	fseseke@gwdg.de	39-8656
Thelen, Paul	Dr. rer.nat.	pthelen@gwdg.de	39-8651
Strauss, Arne	Dr. med.	arnestrauss@aol.com	39-6113

Forschungsschwerpunkte

- ▶ Nierenzellkarzinom
- ▶ Prostatakarcinom
- ▶ Obstruktive Uropathie
- ▶ Therapeutische Modulation der Angiogenese im Nierenzellkarzinom

Research Foci

- ▶ Renal Cell Carcinoma
- ▶ Prostate Cancer
- ▶ Obstructive Uropathy
- ▶ Therapeutic Modulation of Angiogenesis in Renal Carcinomas

Einleitung

Die Abteilung Urologie hat neben ihren Aufgaben in der Forschung und in der medizinischen Ausbildung von Studenten die Aufgaben einer Klinik der Maximalversorgung für den Raum Südniedersachsen.

Schwerpunkte der Krankenversorgung sind die Behandlung von Tumorerkrankungen und die Behandlung urogenitaler Erkrankungen in Kindesalter. Diese Schwerpunkte spiegeln sich auch in der wissenschaftlichen Ausrichtung der Klinik wieder. Hier stehen klinische und experimentelle Forschungen zum Nierenzellkarzinom, zum Prostatakarzinom, zur allgemeinen (Tumor-) Neoangiogenese und zur obstruktiven Uropathie im Kindesalter im Zentrum der wissenschaftlichen Arbeit.

Ein Steinzentrum ermöglicht die Behandlung des Harnsteinleidens mit allen modernen Methoden.

Die Erkrankungen des Mannes in seiner Reproduktionsphase und im Alter stellen in ambulanter und stationärer Behandlung einen weiteren Schwerpunkt dar. Aus einem durch die Europäische Union geförderten Forschungsprojekt sind wertvolle Ergebnisse zur Wirkung von hormonähnlichen Pflanzeninhaltsstoffen (Phytoöstrogenen) hervorgegangen, auf deren Grundlage *in vitro* und *in vivo* neue Therapiestrategien insbesondere des so genannten hormonrefraktären Prostatakarzinoms entwickelt werden.

Preface

In addition to responsibilities in research and medical teaching, the Department of Urology focuses on patient care, providing maximal urological care for the catchment area of Southern Lower Saxony. Therapy of all relevant urological cancers, and treatment of paediatric urological malformations and diseases form the centre of its medical care focus. These points of medical care are reflected in the scientific research of the department. Research projects deal with clinical and experimental studies in renal cell carcinoma and in prostate carcinoma, with (tumour-)neo-angiogenesis and with clinical and experimental studies in paediatric obstructive uropathy.

The department is fully equipped as a stone centre, enabling every kind of non-invasive and invasive treatment of nephrolithiasis.

Diseases of men in their reproductive phase, as well as those of aging male, are dealt with as a further research focus. An EU-funded research project has resulted in important results regarding the role of phytoestrogens for the suppression of prostate carcinoma growth.

1. Nierenzellkarzinom

Das Nierenzellkarzinom ist im Frühstadium durch Entfernung des Tumors oder auch der tumortragenden Niere heilbar. Die Prognose dieser Erkrankung ist im metastasierten Stadium schlecht. Nahezu alle Patienten erliegen der Erkrankung in diesem Stadium innerhalb der ersten 12-15 Monate. Eine

systemische Therapie, wie z.B. die Behandlung mit Chemotherapeutika versagt bisher. Immuntherapeutische Behandlungsverfahren mit Gabe von Botenstoffen wie Interferon und Interleukin führen zu einem Ansprechen des Tumors. Wird eine komplette Remission erreicht, kann diese über lange Zeit anhalten.

Aktuell stehen neue Therapieansätze mit Angiogeneseinhibitoren in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zur Verfügung. Bevacuzimab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper rhuMAB-VEGF - recombinant humanized Monoclonal Antibody of VEGF, der durch Blockierung des VEGF (vascular endothelial growth factor) die tumorinduzierte Angiogenese hemmt. Die Medikation mit Bevacuzimab ist bereits in der Behandlung des Kolonkarzinoms zugelassen.

Wir führen zusammen mit der Firma HoffmannLaRoche eine einarmige Phase 2-Studie zur Evaluierung der Effektivität und Sicherheit von Bevacuzimab in Kombination mit der Standardtherapie (interferon-2a und Vinblastin) bei der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms durch.

Bei Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom stellt das Auftreten von Knochenmetastasen ein häufiges Problem dar. Man geht davon aus, dass etwa 30% der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom eine Knochenmetastasierung entwickeln. Bei einer hohen Anzahl dieser Patienten tritt im Verlauf eine Skelettkomplikation ein, die eine operative oder strahlentherapeutische Intervention notwendig macht. Aus diesem Grund erfolgt in unserer Klinik bei Patienten mit einem ossär metastasierten Nierenzellkarzinom im Rahmen einer Multi-Center-Studie eine Behandlung mit Zoledronsäure, einem der potentesten Bisphosphonate. Es soll untersucht werden, ob diese Medikation, die als Standardtherapie in der Behandlung ossär metastasierter Prostata- oder Mammakarzinome eingesetzt wird, eine effektive Medikation darstellt, um Skelettkomplikationen beim ossär metastasierten Nierenzellkarzinom zu verringern.

1. Renal Cell Carcinoma

Renal cell carcinoma can be cured by resection of the tumour or radical tumour nephrectomy in the early stages of the disease. The prognosis of the disease in the metastatic stage is bad. Almost all patients will succumb to the disease within 12-15 months without treatment. Systemic treatment using chemotherapeutic agents has so far proved unsuccessful. Standard immunotherapy using interferon, inetrleukin-2 achieves a response in 15-40% of patients. The duration of the response varies: In cases where a complete remission is achieved, this may last for longer periods.

Currently, new approaches with angiogenesis inhibitors are clinically under investigation for the treatment of renal carcinomas. Bevacuzimab is a recombinant humanized monoclonal IgG1 antibody that inhibits tumour angiogenesis by a blockade of VEGF. This antibody has meanwhile been approved by the blocks angiogenesis antibody. Together with HoffmannLaRoche a clinical study is conducted that assesses

the efficacy and safety of Bevacuzimab in combination with a standard therapy (interferon-2a und vinblastine) in patients with metastating renal carcinomas.

In patients with metastating renal carcinomas the occurrence of bone metastasis is a frequent clinical problem. Up to 30% of patients with renal carcinomas develop this metastasis. Many of these patients are subject to bone complications, e.g. instability and require surgical or radiological intervention. Therefore, we treat those patients with zoledronic acid (multi centre study). The aim of this study is to answer the question whether the skeletal complications are decreased by the bisphosphonate therapy like it has been proven for other carcinomas like prostate and mammary cancer.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. med. Arne Strauss

Drittmittelförderung | Funding

Hoffmann La Roche und Novartis (Studienvergütung)

2. Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung des Mannes und das metastasierte Prostatakarzinom stellt die zweithäufigste Todesursache dafür dar. Verfahren der komplementären und alternativen Medizin wie die Verwendung von Wirkstoffen pflanzlichen Ursprungs (Phytochemikalien, zumeist Phyto-Östrogene) können diesen Patienten neue Therapieansätze eröffnen. Phyto-Östrogene ermöglichen einen hormonellen Zugang zu den Steroidhormon-Signalübermittlungen trotz eines entarteten Rezeptorbesatzes der Prostatakarzinomzellen im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung.

Ziel unserer Forschungsaktivitäten ist es, Wirkstoffe zu identifizieren, die über definierte Signalwege tumorpräventive Eigenschaften aufweisen und neue, weitgehend nebenwirkungsarme Therapieoptionen bieten. In Zellkultur- und Nacktmausmodellen haben wir Valproat, sowie Phyto-Östrogene auf ihre wachstumshemmenden Eigenschaften untersucht. Expressionsanalysen dienten dabei der Aufschlüsselung von Wirkmechanismen und Signalketten.

Wir konnten zeigen, dass sowohl Valproat als auch die Phyto-Östrogene Silibinin und Tectorigenin in vitro und in vivo proliferationshemmend auf das Prostatakarzinom wirken. Damit einhergehend wurde das aberrante Expressionsprofil von Prostatakarzinomzellen für wesentliche Faktoren wieder auf das Normalmaß zurückgeführt. Dabei handelt es sich um den Androgenrezeptor und seine Koaktivatoren, die IGF-Achse, die Telomeraseaktivität und den pro-apoptotischen MMP-Inhibitor TIMP-3. Unsere aktuelle Forschung fokussiert insbesondere auf die Wirkmechanismen der verschiedenen Stoffe und auf Synergismen, die sich aus Kombination daraus ergeben. Hierzu kommen Expressionsanalysen und Verfahren der RNA-Interferenz zum Einsatz.

Klinische Studien:

1. Evaluation von Knochenmarkern bei Hochrisikopatienten mit einem Prostatakarzinom:

Die Knochenmarker PINP und ICTP gelten als Indikatoren für das Vorliegen einer Knochenmetastasierung des Prostatakarzinoms. In dieser Studie soll untersucht werden, ob ein Anstieg dieser Parameter frühzeitig, d. h. vor dem Auftreten klinischer Symptome, eine Knochenmetastasierung anzeigt und somit frühzeitig die entsprechende Therapie eingeleitet werden kann.

2. Methylationsmarker für die Detektion von Prostatakarzinomen in Urin- und Plasmaproben:

Der positive Vorhersagewert des PSA-Wertes wird mit 30% angegeben, d. h. dass bei einer Erhöhung dieses Wertes nur in 30% der Fälle in den Biopsieproben ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden kann. Demzufolge wird bei einer hohen Anzahl an Patienten eine Biopsie durchgeführt, obwohl kein Karzinom vorliegt, bzw. ist bei weiterhin ansteigenden PSA-Werten eine Wiederholung der Probeentnahme notwendig. Um zukünftig eine bessere Aussage über das Vorliegen einer bösartigen Veränderung der Prostata treffen zu können, werden im Rahmen einer Studie unserer Klinik zusammen mit der Firma Epigenomics Seattle Blut- und Urinproben von männlichen Personen auf genetische Marker untersucht werden.

2. Prostate Cancer

Prostate cancer is the most common malignancy diagnosed in men and metastatic prostate cancer represents the second leading cause of mortality. However, procedures of complementary and alternative medicine applying plant derived agents (phytochemicals, mostly phytoestrogens) reveal new therapeutic approaches for those patients. Such phytoestrogens afford hormonal access to steroid hormone signalling even in progressed disease when hormone receptors are aberrantly expressed.

The objectives of our research are new agents devoid of unwanted side effects which feature modes of action via defined signalling pathways. We showed that valproic acid as well as phytoestrogens silibinin and tectorigenin inhibited proliferation of prostate cancer in vitro and in vivo. Concomitantly the aberrant expression profile for essential genes in prostate cancer cells was reset to normal, i. e. the androgen receptor and its coactivators, the IGF-axis, telomerase activity and proapoptotic MMP-inhibitor TIMP-3. Our recent activities predominantly focus on the mode of action of agents and synergisms arising from combinatory applications. Herein we apply expression analyses and new techniques of RNA interference.

Clinical studies

1. Evaluation of bone markers in high-risk profile patients with a prostate carcinoma:

The bone markers PINP and ICTP are accepted as indicators for the presence of bone metastasis of prostate carcinoma. Aim of the study is the question whether an increase of

these parameters in the serum may be an early indicator of the formation of metastasis.

2. Methylation markers for the detection of prostate carcinomas in urine and plasma specimens:

The positive predictive value of the PSA of 30% is low. Thus, only in about 30% of patients with an increased PSA between 5 and 10 µg/l is associated with prostate carcinomas. Therefore, in a high number of patients a biopsy is performed, although a carcinoma is not present. Moreover, repeated biopsies are often necessary to rule out the presence of malign growth. For the optimization of the prediction of carcinomas we investigate methylation markers in urine and plasma specimens of study patients.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. rer.nat. Paul Thelen

Kooperationen | Cooperations

PD Dr. rer.nat Peter Burfeind, Abteilung Humangenetik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

PD Dr. med. Bernhard Hemmerlein, PD Dr. med. Stefan Schweyer, Abteilung Pathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Wernert, Institut für Pathologie, Universität Bonn, Deutsches Prostatakarzinom Konsortium (DPKK), Homburg/Saar

Drittmittelförderung | Funding

Müggenburg-Stiftung, Laufzeit 3 Jahre, 30.000 € (Thelen, Hemmerlein)

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Thelen P, Scharf JG, Burfeind P, Hemmerlein B, Wuttke W, Ringert RH, Seidlova-Wuttke D. (2005) Tectorigenin and other phytochemicals extracted from leopard lily *Belamcanda chinensis* affect new and established targets for therapies in prostate cancer. *Carcinogenesis*, 26(8): 1360-7. Epub 2005 Apr 21.

Thelen P, Burfeind P, Grzml M, Voigt S, Ringert RH, and Hemmerlein B (2004) cDNA microarray analysis with amplified RNA after isolation of intact cellular RNA from neoplastic and non-neoplastic prostate tissue separated by laser microdissections. *Int J Oncol*, 24: 1085-92.

Thelen P, Schweyer S, Hemmerlein B, Wuttke W, Seseke F, and Ringert RH (2004) Expressional changes after histone deacetylase inhibition by valproic acid in LNCaP human prostate cancer cells. *Int J Oncol*, 24(1): 25-31.

Thelen P, Wuttke W, Jarry H, Grzml M, Ringert RH (2004) Inhibition of telomerase activity and secretion of prostate specific antigen by silibinin in prostate cancer cells. *J Urol*, 171(5):1934-8.

3. Obstruktive Uropathie

Angeborene obstruktive Harntransportstörungen des oberen Harntraktes führen beim Menschen unbehandelt zu signifikanten Nierenschäden. Tiermodelle, bei denen eine Obstruktion durch operative Eingriffe initiiert wird, repräsentieren ungenügend die Situation der angeborenen Erkrankung. Dagegen wird im laufenden Projekt eine Rattenpopulation untersucht, bei der die Tiere eine angeborene Aufweitung des oberen Harntraktes aufweisen. Eigene, postnatal durchgeführte morphologische Untersuchungen der betroffenen Nieren zeigen das typische Bild der obstruktiven Uropathie bei diesen Tieren. Des Weiteren finden sich molekularbiologisch Anzeichen für eine frühe Entwicklungsverzögerung der Niere bereits in einer Phase minimaler morphologischer Veränderung der betroffenen Niere. Weiterhin zeigten intravitalmikroskopische Untersuchungen der hydronephrotischen Nieren eine Abnahme der relativen Gefäßdichte korrespondierend mit einer Zu-

nahme des intrarenalen Gefäßwiderstands. Die Befunde sind typisch für das Vorliegen einer renalen Obstruktion, so dass unter Berücksichtigung aller bisher an o.g. Tieren erhobenen Befunde ein repräsentatives Tiermodell zur Untersuchung der kongenitalen obstruktiven Uropathie vorliegt.

Unser Projekt befasst sich mit der fetalen und postpartalen Entwicklung obstruierter Nieren, insbesondere mit der Rolle des Renin-Angiotensin-System, verschiedener Wachstumsfaktoren und Regulationsmechanismen der Apoptose. Ziel ist eine weitere Klärung des Pathomechanismus der kongenitalen obstruktiven Uropathie, um Anhaltspunkte für eine sinnvolle Terminierung intrauteriner oder postnataler operativer Eingriffe zur Korrektur der kongenitalen Harnabflussstörung zu gewinnen. Bisher durchgeführte Untersuchungen sind neben histomorphologischen, molekularbiologische Analysen auf RNA-Ebene. Weiterhin wurde eine Gene-Array zur differentiellen Analyse von etwa 15.000 verschiedenen Gene zwischen normaler Niere, obstruierter Niere und deren kontralateraler Seite durchgeführt, der derzeit noch ausgewertet wird. Geplant sind zur besseren Zuordnung der Genveränderungen zu den einzelnen funktionellen Kompartimenten (vaskulär, tubulär, intersitiell, Hohlsystem) der Niere Untersuchungen an Lasermikrodissektions-Präparaten.

3. Obstructive Uropathy

In human congenital urinary outflow obstruction of the upper urinary tract untreated will lead to significant renal damage. Often used animal models with ureteral obstruction caused by operative procedures represents only unsatisfactorily the situation of the congenital aspect of the disease. However, in an existing project, an inbred population of rats with spontaneous congenital unilateral hydronephrosis is studied. First morphological studies of these animals showed typical signs of obstructive uropathy in the affected kidneys. Furthermore, we found molecular evidence of an early impairment of the organ development of the affected kidney, which was already in a phase of minimal morphological alterations. In addition in vivo fluorescence microscopy of the affected kidneys showed a decreased functional vascular density and an increased intrarenal vascular resistance. All the results are typical for obstructive uropathy. Thus, the animal model used seems to be highly representative animal model for congenital obstructive uropathy. The described project focuses on the foetal and post-partial phase of the development of congenital obstructed kidneys, especially with regard to the Renin-Angiotensin-System, growth factor activities and apoptosis. The aim is to further clarify the pathogenesis of congenital obstructive uropathy with a view to finding indications to an optimal termination of possible intrauterine or postpartal operative interventions to correct the congenital urinary outflow obstruction. So far, we have investigated morphologic alterations of the affected organs and RNA-expression analysis. Recently we have performed a gene-array for a differential analysis using 15.000 different genes from normal rat kidneys compared to the hydronephrotic kidneys and their corresponding contral-

ateral organ. In future studies, we have planned to investigate the gene-expression of isolated cells from the different renal compartments (vascular, tubular and interstitial) obtained by laser microdissection, to clarify their involvement in the pathophysiology of congenital obstructive uropathy.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. Florian Seseke

Kooperationen | Cooperations

PD Dr. Bernhard Hemmerlein, Abteilung Pathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Seseke F, Strauss A, Seseke S, Zappel H, Ringert RH, Zoller G (2006) Long-term experience with Cohen ureteral reimplantation in bilateral VUR in childhood. *Urologe A*. 2006 Jul;45(7):852-857.

Seseke F, Thelen P, Ringert RH (2004) Characterization of an animal model of spontaneous congenital unilateral obstructive uropathy by cDNA microarray analysis. *Eur Urol*, 45(3):374-81.

4. Therapeutische Modulation der Tumorangiogenese im Nierenzellkarzinom

Intravitalmikroskopische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Blockierung neuroregulatorischer Peptidrezeptoren zu einer qualitativen Veränderung und Hemmung der Angiogenese in Nierenzellkarzinomsphäroiden im Modell der Rückenhautkammer von Nacktmäusen führt. Somit scheinen neuroregulatorische Peptide und ihre Rezeptoren in Nierenzellkarzinomen für die Angiogenese von Bedeutung zu sein. Es wurde gezeigt, dass die Blockade von gefäßassoziierten Peptidrezeptoren zu einer Verringerung der Gefäßdichte in heterotop implantierten Nierenzellkarzinomen führt. Weiterhin wurde die Expression von Peptidrezeptoren im Nierenzellkarzinom an einem Kollektiv von frischen Nephrektomiepräparaten untersucht. Hierbei zeigte sich, dass auch im Menschen eine tumorgefäßassoziierte Rezeptorexpression vorhanden ist. Die gegenwärtigen Untersuchungen haben die Lokalisation von Neuropeptiden im Nierenzellkarzinom zum Ziel. So konnte gezeigt werden, dass das neuroregulatorische Peptid Gastrin releasing peptide zu einem großen Teil in Makrophagen synthetisiert wird, die man tumorassoziiert im Nierenzellkarzinom findet. Durch real-time RT-PCR wird die Rezeptor-mRNA quantifiziert. Mittels in situ-Hybridisierung und Immunhistochemie erfolgt die zelluläre Lokalisation von Transkripten und Proteinen. Die so gewonnenen Daten sollen an humanem Nierenkarzinomgewebe überprüft werden. Im orthotopen Nierenkarzinommodell wird der Einfluss der GRP-Rezeptor-Expression auf die Metastasierung analysiert. Im Rahmen dieses Modells besteht eine Kooperation mit der Abteilung Diagnostische Radiologie. Innovative Bildgebung (VCT) wird verwendet, um den lokalen Progress sowie die Metastasierung des Nierenzellkarzinoms zu untersuchen. Molecular imaging wird angewandt, um die Bindung des Peptids Gastrin releasing peptide an die Tumorzellen darzustellen.

4. Therapeutic Modulation of Angiogenesis in Renal Carcinomas

Intravital microscopical examinations have demonstrated a significant effect of neuroregulatory peptide receptor blocking agents on angiogenesis and microvascular perfusion in renal cell carcinoma spheroids implanted into dorsal skinfold chambers of nude mice. Thus, regulatory peptides may be important for tumour angiogenesis.

We have shown that the pharmacological blockade of microvascular growth factor receptors leads to a decrease of microvessel density in heterotopically implanted renal carcinomas. Moreover, the expression of receptors for Gastrin releasing peptide was investigated in specimens freshly obtained from removed kidneys. It was shown that also the human renal carcinoma has microvascular Gastrin releasing peptide receptors. Current activities investigate the expression of Gastrin releasing peptide itself in various urologic malignancies. Preliminary results suggest an expression of Gastrin releasing peptide in tumour associated macrophages.

Real-time RT-PCR is used to quantify receptor mRNA, in situ hybridization and immunohistochemistry to localize the protein transcripts. The results obtained are compared to those of human renal cell carcinoma. An orthotopic animal model is used to assess the influence of GRP receptor blockade on the formation of metastasis. In cooperation with the Department of Diagnostic Radiology innovative imaging is used for the visualization of both peptide receptors and the binding peptide.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. Markus Heuser

Kooperationen | Cooperations

Dr. Bernhard Hemmerlein, Abteilung Pathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. M.D. Menger, Institut für klinisch-experimentelle Chirurgie, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Dr. Andrew V. Schally, Department of Experimental Medicine, Tulane University New Orleans, LA, USA

Prof. Dr. J. Engel, Zentaris AG, Frankfurt/Main

Drittmittelförderung | Funding

August-Kürten-Stiftung, Bergisch Gladbach. Laufzeit 3 Jahre

Zentaris AG, Frankfurt/Main, Laufzeit 3 Jahre

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Penkalla R, Bedke J, Hemmerlein B, Kahler E, Strauss A, Zoller GM, Heuser M (2006) Changes of microvascular perfusion during acute ureteral obstruction in the rat kidney - the influence of gastrin releasing peptide. *Clin Hemorheol Microcirc*, 34(4): 519-28.

Heuser M, Schlott T, Schally AV, Kahler E, Schliephake R, Laabs SO, Hemmerlein B (2005) Expression of gastrin releasing Peptide receptor in renal cell carcinomas: a potential function for the regulation of neoangiogenesis and microvascular perfusion. *J Urol*, 173(6): 2154-9.

Hemmerlein B, Galuschka L, Putzer N, Zischkau S, Heuser M (2004) Comparative analysis of COX-2, vascular endothelial growth factor and microvessel density in human renal cell carcinomas. *Histopathology*, 45(6): 603-11.

Hemmerlein B, Johanns U, Halbfass J, Bottcher T, Heuser M, Radzun HJ, Thelen P (2004) The balance between MMP-2/-9 and TIMP-1/-2 is shifted towards MMP in renal cell carcinomas and can be further disturbed by hydrogen peroxide. *Int J Oncol*, 24(5): 1069-76.

Heuser M, Ringert RH, Zoeller G, Hemmerlein B (2003) Dynamic assessment of angiogenesis in renal cell carcinoma spheroids by intravital microscopy. *J Urol*, 169(4): 1267-70.

Anhang | Appendix

Habilitationen

Heuser M, Untersuchungen zur Bedeutung von Gastrin Releasing Peptide (GPR) für Mikrozirkulation und Angiogenese am Beispiel zweier intravitalmikroskopischer Tiermodelle. Habilitation Universität Göttingen 2005.

Seseke F, Hereditäre, spontane, renale Dilatation in der Ratte: Etablierung eines neuen, repräsentativen Tiermodells der kongenitalen obstruktiven Uropathie. Habilitation Universität Göttingen 2004.

Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Wilhelm N, Dr. med., Der Einfluss von Xenin und Xenin-Fragmenten auf die exokrine Pankreassekretion in vivo. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Birus M, Dr. med., Die Rolle der membranständigen Matrixmetalloproteinasen MT1-, MT2- und MT3-MMP bei der Invasivität und Progression des Nierenzellkarzinoms. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Haschemi-Schirazi R, Dr. med., In-vitro-Untersuchungen zu antiproliferativer Wirksamkeit von Paclitaxel, Galliumnitrat und Ifosfamid. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Wissenschaftliche Tagungen | Scientific Meetings

Deutscher Urologenkongress 2003, 2004, 2005

Preise und Auszeichnungen | Prizes and Awards

Peter-Bischoff-Preis der Vereinigung Norddeutscher Urologen e.V. 2005 (Thelen, Seseke)

1. Forschungspreis des Symposiums Experimentelle Urologie 2006. (Thelen)

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen | Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

American Urological Association (Zöller, Ringert)

Belgische Gesellschaft für Urologie (Thelen)

Deutsche Gesellschaft für Urologie (Heuser, Seseke, Strauss, Thelen, Zöller, Ringert)

Deutsche Krebsgesellschaft

European Association of Urology

Gesellschaft für Inkontinenz

Griechisch-Deutsche Gesellschaft für Urologie

Member of the Examination Committee European Board of Urology

Mitglied Arbeitskreis Kinderurologie

Mitglied Arbeitskreis Bildgebende Untersuchungsverfahren in der Urologie

Mitglied der Fort und Weiterbildungskommission

Mitteldeutsche Vereinigung für Urologie

Nordrhein-Westfälische Gesellschaft für Urologie

Société International d'Urologie

Sprecher der Arbeitsgemeinschaft der Lehrstuhlinhaber in der Urologie

Vereinigung Norddeutscher Urologen

Herausgebertätigkeit | Editorial Work

Der Urologe (Prof. Ringert, Beirat)

Microvascular Research (PD Heuser, Gutachter)

European Journal of Radiology (PD Heuser, Gutachter)

Prostate (PD Heuser und Dr. Thelen, Gutachter)

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

Prof. J.M. Fitzpatrick, Dr. R.W.G. Watson, Department of Urology, Mater Misericordiae Hospital, University College Dublin, Irland

Prof. J.Å. Gustafson, Prof. S. Mäkelä, Department of Medical Nutrition, Huddinge University Hospital, NOVUM, Huddinge, Schweden

Prof. H. Klocker, Prof. G. Bartsch, Abteilung Urologie, Medizinische Fakultät der Universität Innsbruck, Österreich

Prof. B.L. Sheppard, Department of Obstetrics and Gynaecology, Trinity Centre for Health Sciences, St. James's Hospital, University of Dublin, Irland

EU-Projekte | European Research Projects

(E)UROESTROGEN(E)S, QLK6-CT-200-00565, 2001-2004

Stipendiaten/ Stipendiatinnen | Scholarship Holders

Dr. T. Schlomm, Forschungsstipendium Vereinigung Norddeutscher Urologen, Aufnehmendes Institut Gastroenteropathologie Göttingen / DKFZ Heidelberg Molekulargenetik, 02-05/2003

Firmenkooperationen | Industrial Cooperations

Agilent Technologies GmbH, Waldbronn

Bionorica Arzneimittel GmbH, Neumarkt

Zentaris AG, Frankfurt/ Main

Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte Specialised Research Equipment

Agiland Bio Analyzer 2100

Biorad i-Cycler

Zeiss Axiovert Vario Intravital-Fluoreszenzmikroskop